



(2)

特開平9-227561

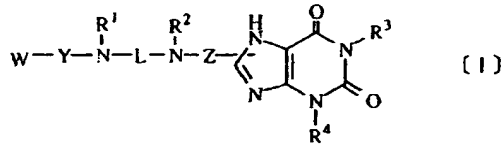
1

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式〔1〕

〔化1〕



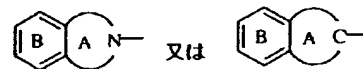
〔但し、Wは異項原子として少なくとも窒素原子を含みかつ置換基として少なくともオキシ基を有しかつ芳香環が縮合していてもよい5～7員複素環式基、Yは単結合手であるか、又はCO基が介在若しくは両端のいずれかに存在していてもよい低級アルキレン基、低級アルケニレン基若しくは低級アルキニレン基、ZはCO基が介在若しくは両端のいずれかに存在していてもよい低級アルキレン基、低級アルケニレン基若しくは低級アルキニレン基、Lは低級アルキレン基、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一又は異なって水素原子もしくは低級アルキル基を表すか、又は互いに末端で結合して低級アルキレン基を表し、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アリール基、アラルキル基、又は低級アルコキシ基で置換されていても\*

\*よい低級アルカノイル基を表す。但し、Wにおいて、複素環式基の結合手が該複素環を構成する窒素原子からでているときはYは単結合手ではないものとする。〕で示されるキサンチン誘導体又はその薬理的に許容し得る塩。

【請求項2】 Wが異項原子として少なくとも窒素原子を含みかつ置換基として少なくともオキシ基を有しかつ置換もしくは非置換ベンゼン環が縮合していてもよい5～7員複素環式基である請求項1記載の化合物。

【請求項3】 Wが式

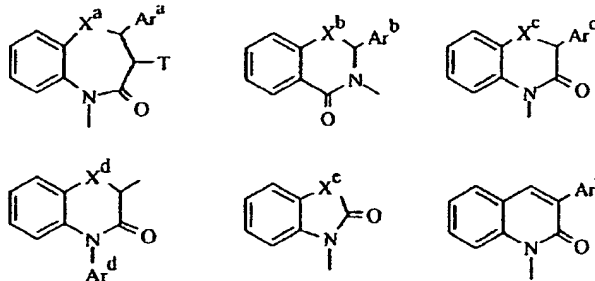
〔化2〕



〔但し、環Aは異項原子として窒素原子を含みかつ置換基としてオキシ基を有しかつ置換基として置換又は非置換アリール基を有していてもよい5～7員複素環を表し、環Bは置換又は非置換ベンゼン環を表す。〕で示される基である請求項1記載の化合物。

【請求項4】 Wが式

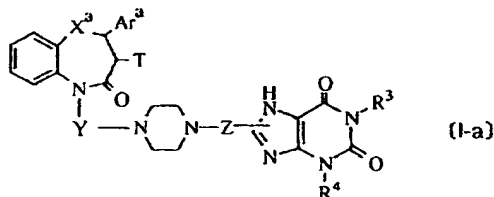
〔化3〕



〔但し、X<sup>a</sup>、X<sup>b</sup>、X<sup>c</sup>、X<sup>d</sup>及びX<sup>e</sup>はそれぞれ独立に酸素原子、硫黄原子、イミノ基、又はメチレン基を表し、Ar<sup>a</sup>、Ar<sup>b</sup>、Ar<sup>c</sup>、Ar<sup>d</sup>及びAr<sup>e</sup>はそれぞれ独立に水素原子、又は置換もしくは非置換アリール基を表し、Tは水酸基、又は低級アルカノイルオキシ基を表す。〕で示される基から選ばれる一の基である請求項1記載の化合物。

【請求項5】 一般式〔1-a〕

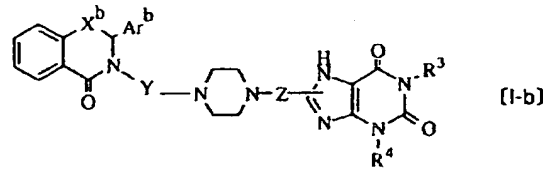
〔化4〕



〔但し、X<sup>a</sup>は酸素原子、硫黄原子、イミノ基、又はメチレン基、Ar<sup>a</sup>は水素原子、又は置換もしくは非置換アリール基、Tは水酸基、又は低級アルカノイルオキシ基、YはCO基が介在若しくは両端のいずれかに存在していてもよい低級アルキレン基、低級アルケニレン基若しくは低級アルキニレン基、ZはCO基が介在若しくは両端のいずれかに存在していてもよい低級アルキレン基、低級アルケニレン基若しくは低級アルキニレン基、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アリール基、アラルキル基、又は低級アルコキシ基で置換されていてもよい低級アルカノイル基を表す。〕で示されるキサンチン誘導体又はその薬理的に許容しうる塩。

【請求項6】 一般式〔1-b〕

〔化5〕

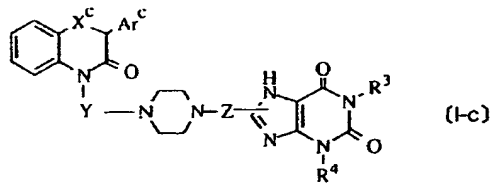


(I-b)

〔但し、X<sup>b</sup>は酸素原子、硫黄原子、イミノ基、又はメチレン基、Ar<sup>b</sup>は水素原子、又は置換もしくは非置換アリール基、YはCO基が介在若しくは両端のいずれかに存在していてもよい低級アルキレン基、低級アルケニレン基若しくは低級アルキニレン基、ZはCO基が介在若しくは両端のいずれかに存在していてもよい低級アルキレン基、低級アルケニレン基若しくは低級アルキニレン基、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アリール基、アラルキル基、又は低級アルコキシ基で置換されていてもよい低級アルカノイル基を表す。〕で示されるキサンチン誘導体又はその薬理的に許容しうる塩。

〔請求項7〕 一般式〔I-c〕

〔化6〕

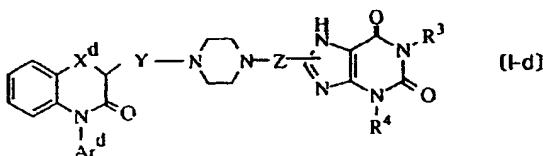


(I-c)

〔但し、X<sup>c</sup>は酸素原子、硫黄原子、イミノ基、又はメチレン基、Ar<sup>c</sup>は水素原子、又は置換もしくは非置換アリール基、YはCO基が介在若しくは両端のいずれかに存在していてもよい低級アルキレン基、低級アルケニレン基若しくは低級アルキニレン基、ZはCO基が介在若しくは両端のいずれかに存在していてもよい低級アルキレン基、低級アルケニレン基若しくは低級アルキニレン基、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アリール基、アラルキル基、又は低級アルコキシ基で置換されていてもよい低級アルカノイル基を表す。〕で示されるキサンチン誘導体又はその薬理的に許容しうる塩。

〔請求項8〕 一般式〔I-d〕

〔化7〕



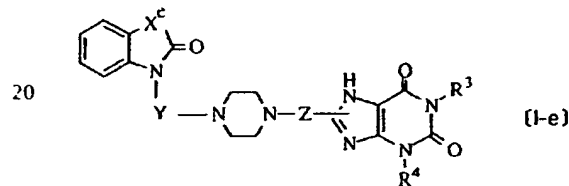
(I-d)

〔但し、X<sup>d</sup>は酸素原子、硫黄原子、イミノ基、又はメチレン基、Ar<sup>d</sup>は水素原子、又は置換もしくは非置換アリール基、Yは単結合手、CO基が介在若しくは両端のいずれかに存在していてもよい低級アルキレン基、低級

アルケニレン基若しくは低級アルキニレン基、ZはCO基が介在若しくは両端のいずれかに存在していてもよい低級アルキレン基、低級アルケニレン基若しくは低級アルキニレン基、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アリール基、アラルキル基、又は低級アルコキシ基で置換されていてもよい低級アルカノイル基を表す。〕で示されるキサンチン誘導体又はその薬理的に許容しうる塩。

〔請求項9〕 一般式〔I-e〕

〔化8〕

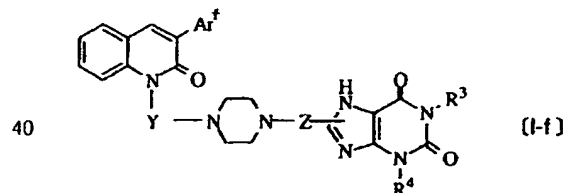


(I-e)

〔但し、X<sup>e</sup>は酸素原子、硫黄原子、イミノ基、又はメチレン基、YはCO基が介在若しくは両端のいずれかに存在していてもよい低級アルキレン基、低級アルケニレン基若しくは低級アルキニレン基、ZはCO基が介在若しくは両端のいずれかに存在していてもよい低級アルキレン基、低級アルケニレン基若しくは低級アルキニレン基、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アリール基、アラルキル基、又は低級アルコキシ基で置換されていてもよい低級アルカノイル基を表す。〕で示されるキサンチン誘導体又はその薬理的に許容しうる塩。

〔請求項10〕 一般式〔I-f〕

〔化9〕



(I-f)

〔但し、Ar<sup>f</sup>は水素原子、又は置換もしくは非置換アリール基、YはCO基が介在若しくは両端のいずれかに存在していてもよい低級アルキレン基、低級アルケニレン基若しくは低級アルキニレン基、ZはCO基が介在若しくは両端のいずれかに存在していてもよい低級アルキレン基、低級アルケニレン基若しくは低級アルキニレン基、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アリール

ル基、アラルキル基、又は低級アルコキシ基で置換されていてもよい低級アルカノイル基を表す。)で示されるキサンチン誘導体又はその薬理的に許容しうる塩。

【請求項11】 請求項1記載の化合物を有効成分としてなる医薬組成物。

【請求項12】 請求項2記載の化合物を有効成分としてなる医薬組成物。

【請求項13】 請求項3記載の化合物を有効成分としてなる医薬組成物。

【請求項14】 請求項4記載の化合物を有効成分としてなる医薬組成物。

【請求項15】 NF $\kappa$ Bの活性阻害剤である請求項11、12、13又は14記載の医薬組成物

【請求項16】 NF $\kappa$ B活性阻害作用に基づく腫瘍壊死因子(TNF)、インターロイキン-1、インターロイキン-2、インターロイキン-6、インターロイキン-8、顆粒球コロニー刺激因子、インターフェロン $\beta$ 、細胞接着因子であるICAM-1やVCAM-1およびELAM-1、ニトリックオキシド合成酵素、主要組織適合抗原系クラスI、主要組織適合抗原系クラスII、 $\beta$ 2マイクログロブリン、免疫グロブリン軽鎖、血清アミロイドA、アンジオテンシノーゲン、補体B、補体C4、c-myc、ヒューマン免疫odeficiencyウイルス、シミアンウイルス40、サイトメガロウイルス及びアデノウイルスからなる群より選ばれる1又は2以上の物質の遺伝子の発現抑制剤である請求項11、12、13又は14記載の医薬組成物。

【請求項17】 NF $\kappa$ Bの活性阻害作用が有効な疾患の予防・治療剤。

【請求項18】 炎症性疾患の予防・治療剤である請求項11、12、13又は14記載の医薬組成物。

【請求項19】 自己免疫性疾患の予防・治療剤である請求項11、12、13又は14記載の医薬組成物。

【請求項20】 ウイルス性疾患の予防・治療剤である請求項11、12、13又は14記載の医薬組成物

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、新規なキサンチン誘導体に関する。また、本発明は、かかるキサンチン誘導体を有効成分としてなる医薬組成物に関するものであって、更に詳しくは、NF $\kappa$ Bの活性阻害剤、NF $\kappa$ B認識配列を有する遺伝子の発現抑制剤、又は、NF $\kappa$ B活性阻害作用が有効な疾患の予防・治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】遺伝子の発現は、遺伝子上的特異塩基配列を認識するDNA結合タンパクである転写調節因子によって制御されている。転写調節因子の一つとして知られるNF $\kappa$ Bは、抗体産生細胞の核抽出液中に存在し、免疫グロブリン $\kappa$ 軽鎖(Iq $\kappa$ )遺伝子のエンハンサーに結合する因子として同定されている。ゲノム上のNF $\kappa$ B結合

配列は約10塩基からなり、免疫グロブリン遺伝子のみならず様々な遺伝子に見いだされている。これらの遺伝子群の中には腫瘍壊死因子等の炎症性サイトカインや細胞接着因子の遺伝子が含まれる。そして、NF $\kappa$ Bはこれらの遺伝子の発現誘導などに関与し、生体防御反応の制御や炎症性疾患の病態形成に関与することが明らかになってきた。NF $\kappa$ Bは、p50およびp65タンパク質に代表されるRelファミリーサブユニットの複合体で構成されている。通常、細胞質内では制御サブユニットであるI $\kappa$ Bタンパク質と結合して存在している。細胞に一定の刺激が与えられるとI $\kappa$ Bが修飾を受けて、NF $\kappa$ Bが複合体からはずれて活性化される。このように活性化されたNF $\kappa$ Bが核内へ移行し、ゲノムDNA上の特異塩基配列と結合する。

【0003】従来、NF $\kappa$ Bの転写活性を阻害する物質としては、NF $\kappa$ B結合性タンパク質がヨーロッパ特許公開公報第584238号に開示されている。また、非ステロイド系薬物のアスピリンおよびサリチル酸ナトリウムに高濃度でNF $\kappa$ Bの活性阻害作用が認められている

(Kopp, E. et al., Science, vol.265, p956, 1994)。さらに、ステロイド系薬物デキサメサゾン(I $\kappa$ Bの産生を誘導して、これによりNF $\kappa$ Bの活性化を阻害することが報告されている(Scheinman, R. I. et al., Science, 270, 283, 1995; Auphan, N. et al., Science, vol.270, p286, 1995)。炎症時には、生体において、外からの様々な刺激を受けることにより種々のサイトカインが遊離される。従来の薬物は、ヒスタミン等のメディエーターがレセプターに結合することに拮抗したり、アラキドン酸カスケード中のリボキシゲナーゼまたはサイクロオキシゲナーゼ等の代謝酵素を阻害することにより、ヒスタミンやロイコトリエンB<sub>4</sub>若しくはプロスタグランジンE<sub>2</sub>等の炎症メディエーターの発現を抑制するものである。しかし、これら非ステロイド系の薬物では、その効果は対症療法を期待するものであり根本治療としては十分なものとはいえない。また、長期投与による副作用の発現も報告されている。一方、ステロイド系の薬物は有効ではあるが副作用が強く、長期投与ができないという問題があった。特に、自己免疫疾患等の炎症性の疾患は慢性化することが多く、長期療養が必要となり、副作用の少ない根本治療が切望されている。また、ヨーロッパ特許公開公報第584238号に開示されている物質はタンパク質のため生体内において不安定性であり、薬物として投与するときに様々な障害がある。

【0004】

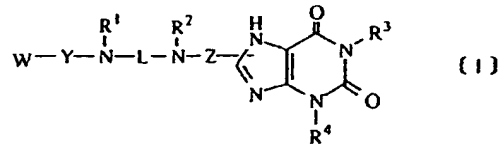
【発明が解決しようとする課題】本発明は、炎症性疾患に対する根本療法を確立すべく、転写因子NF $\kappa$ Bの活性阻害作用を有する新規キサンチン誘導体及び該化合物を有効成分とする医薬組成物を提供しようとするものである。

【0005】

\*【0006】

【課題を解決するための手段】本発明は、一般式(1)\*

【化10】



【0007】〔但し、Wは異項原子として少なくとも窒素原子を含みかつ置換基として少なくともオキソ基を有しかつ芳香環が縮合していてもよい5～7員複素環式基、Yは単結合手であるか、又はC=O基が介在若しくは両端のいずれかに存在していてもよい低級アルキレン基、低級アルケニレン基若しくは低級アルキニレン基、ZはC=O基が介在若しくは両端のいずれかに存在していてもよい低級アルキレン基、低級アルケニレン基若しくは低級アルキニレン基、Lは低級アルキレン基、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一又は異なって水素原子もしくは低級アルキル基を表すか、又は互いに末端で結合して低級アルキレン基を表し、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アリール基、アラールキル基、又は低級アルコキシ基で置換されていてもよい低級アルカノイル基を表す。但し、Wにおいて、複素環式基の結合手が該複素環を構成する窒素原子からでているときはYは単結合手ではないものとする。〕で示されるキサンチン誘導体又はその薬理的に許容し得る塩である。また、本発明は、上記キサンチン誘導体(1)又はその薬理的に許容し得る塩を有効成分としてなる医薬組成物であり、更に詳しくは、NFκBの活性阻害剤、NFκB認識配列を有する遺伝子の発現抑制剤、及び、NFκBの活性阻害作用が有効な疾患の予防・治療剤である。

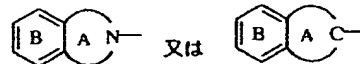
【0008】

【発明の実施の形態】本発明の化合物(1)において、※

※Wとしては、異項原子として少なくとも窒素原子を含みかつ置換基として少なくともオキソ基を有しかつ置換もしくは非置換ベンゼン環が縮合していてもよい5～7員複素環式基をあげることができる。さらに好ましいWとしては、式

【0009】

【化11】

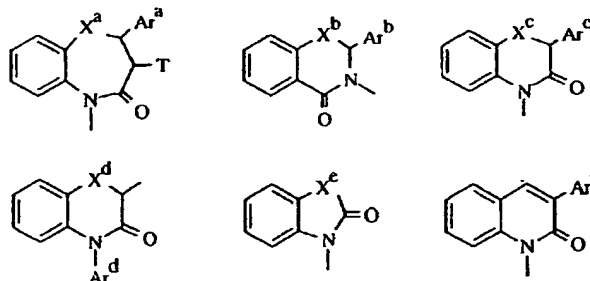


【0010】〔但し、環Aは異項原子として窒素原子を含みかつ置換基としてオキソ基を有しかつ置換基として置換又は非置換アリール基を有していてもよい5～7員複素環を表し、環Bは置換又は非置換ベンゼン環を表す。〕で示される基をあげることができる。好ましい環Aとしては、異項原子として窒素原子を含み更に該窒素原子以外の窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子から選ばれる異項原子を含んでいてもよくかつ置換基としてオキソ基を有しかつ置換基として置換又は非置換アリール基を有していてもよい5～7員複素環をあげることができる。また、環Bにおいて、ベンゼン環上の置換基としては、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子をあげることができる。

【0011】Wの好ましい具体例としては、式

【0012】

【化12】



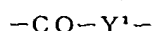
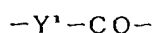
【0013】〔但し、X<sup>a</sup>、X<sup>b</sup>、X<sup>c</sup>、X<sup>d</sup>及びX<sup>e</sup>はそれぞれ独立に酸素原子、硫黄原子、イミノ基、又はメチレン基を表し、Ar<sup>a</sup>、Ar<sup>b</sup>、Ar<sup>c</sup>、Ar<sup>d</sup>及びAr<sup>e</sup>はそれぞれ独立に水素原子、又は置換もしくは非置換アリール基を表し、Tは水酸基、又は低級アルカノイルオキシ基を表す。〕で示される基があげられる。

【0014】ここにおいて、好ましいX<sup>a</sup>は硫黄原子で

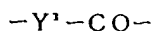
ある。好ましいX<sup>b</sup>は硫黄原子である。好ましいX<sup>c</sup>は硫黄原子又は酸素原子である。好ましいX<sup>d</sup>は硫黄原子である。好ましいX<sup>e</sup>は硫黄原子である。Ar<sup>a</sup>、Ar<sup>b</sup>、Ar<sup>c</sup>、Ar<sup>d</sup>及びAr<sup>e</sup>において、アリール基上の置換基としては、低級アルキル基、低級アルコキシ基又はハロゲン原子をあげることができる。好ましいAr<sup>a</sup>は水素原子であるか、又はハロゲン原子若しくは低級アルコキシ基から選

ばれる基で置換されていてもよいアリール基である。このうち、 $Ar^d$ が低級アルコキシ置換フェニル基である場合が好ましい。好ましい $Ar^d$ は水素原子であるか、又はハロゲン原子若しくは低級アルコキシ基から選ばれる基で置換されていてもよいアリール基である。このうち、 $Ar^d$ がハロゲン原子置換フェニル基である場合が好ましい。好ましい $Ar^d$ は水素原子であるか、又はハロゲン原子若しくは低級アルコキシ基から選ばれる基で置換されていてもよいアリール基である。このうち、 $Ar^d$ が水素原子であるか、又はハロゲン原子置換フェニル基である場合が好ましい。好ましい $Ar^d$ は水素原子であるか、又はハロゲン原子若しくは低級アルコキシ基から選ばれる基で置換されていてもよいアリール基である。このうち、 $Ar^d$ が水素原子である場合が好ましい。なお、 $Ar^a$ 、 $Ar^b$ 、 $Ar^c$ 、 $Ar^d$ 及び $Ar^e$ のアリール基上の置換基において、ハロゲン原子としては塩素原子が好ましく、低級アルコキシ基としてはメトキシ基が好ましい。好ましい $T$ は低級アルカノイルオキシ基である。このうち、 $T$ がアセチルオキシ基である場合が好ましい。

【0015】化合物〔1〕において、好ましい $Y$ は単結合手である。また、他の好ましい $Y$ は式



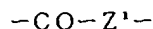
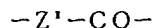
〔但し、 $Y^1$ は低級アルキレン基、低級アルケニレン基又は低級アルキニレン基を表す。〕で示される基であり、このうち、式



〔但し、記号は前記と同一意味を有する。〕で示される\*

\*基が好ましい。ここにおいて、 $Y^1$ としては、低級アルキレン基が好ましく、とりわけ、メチレン基、エチレン基、又はトリメチレン基が好ましい。

【0016】好ましい $Z$ は、式



〔但し、 $Z^1$ は低級アルキレン基、低級アルケニレン基又は低級アルキニレン基を表す。〕で示される基である。更に、好ましい $Z$ としては、式

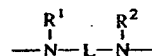


〔但し、記号は前記と同一意味を有する。〕で示される基が挙げられる。ここにおいて、 $Z^1$ としては、低級アルキレン基が好ましく、とりわけ、メチレン基、エチレン基、又はトリメチレン基が好ましい。

【0017】好ましい $R^1$ 及び $R^2$ は互いに末端で結合して低級アルキレン基を形成する場合である。また、好ましい $R^3$ 及び $R^4$ は同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基である。特に好ましい $R^3$ としてはメチル基があげられ、特に好ましい $R^4$ としてはメチル基、イソブチル基があげられる。さらに、式

【0018】

〔化13〕

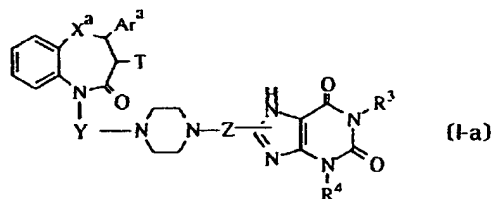


【0019】〔但し、記号は前記と同一意味を有する。〕で示される基の好ましい具体例としては、1,4-ピペラジンジイル基があげられる。

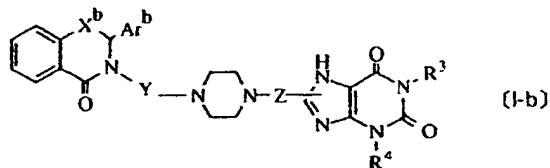
【0020】化合物〔1〕の好ましい具体例としては、次に示す一般式〔1-a〕、〔1-b〕、〔1-c〕、〔1-d〕、〔1-e〕及び〔1-f〕で示される新規キサンチン誘導体があげられる。

【0021】

〔化14〕



〔1-a〕



〔1-b〕

【0022】〔但し、 $X^a$ は酸素原子、硫黄原子、イミノ基、又はメチレン基、 $Ar^a$ は水素原子、又は置換もしくは非置換アリール基、 $T$ は水酸基、又は低級アルカノイルオキシ基、 $Y$ は $CO$ 基が介在若しくは両端のいずれかに存在していてもよい低級アルキレン基、低級アルケニレン基若しくは低級アルキニレン基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。〕

【0023】

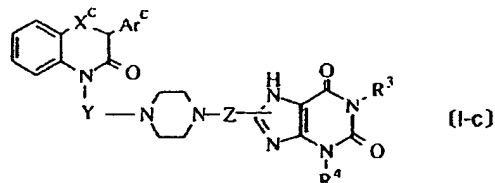
〔化15〕

【0024】〔但し、 $X^b$ は酸素原子、硫黄原子、イミノ基、又はメチレン基、 $Ar^b$ は水素原子、又は置換もしくは非置換アリール基、 $Y$ は $CO$ 基が介在若しくは両端

のいずれかに存在していてもよい低級アルキレン基、低級アルケニレン基若しくは低級アルキニレン基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。]

【0025】

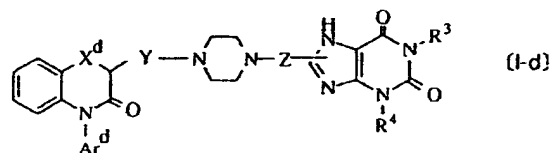
【化16】



【0026】〔但し、X<sup>c</sup>は酸素原子、硫黄原子、イミノ基、又はメチレン基、Ar<sup>c</sup>は水素原子、又は置換もしくは非置換アリール基、YはC=O基が介在若しくは両端のいずれかに存在していてもよい低級アルキレン基、低級アルケニレン基若しくは低級アルキニレン基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。〕

\*【0027】

【化17】

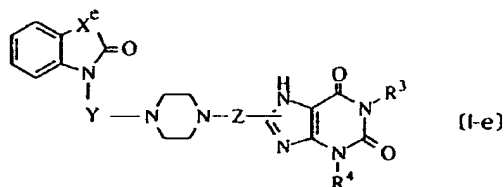


【0028】〔但し、X<sup>d</sup>は酸素原子、硫黄原子、イミノ基、又はメチレン基、Ar<sup>d</sup>は水素原子、又は置換もしくは非置換アリール基、Yは単結合手、C=O基が介在若しくは両端のいずれかに存在していてもよい低級アルキレン基、低級アルケニレン基若しくは低級アルキニレン基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。〕

【0029】

【化18】

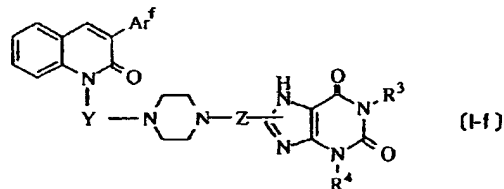
\*



【0030】〔但し、X<sup>e</sup>は酸素原子、硫黄原子、イミノ基、又はメチレン基、YはC=O基が介在若しくは両端のいずれかに存在していてもよい低級アルキレン基、低級アルケニレン基若しくは低級アルキニレン基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。〕

【0031】

【化19】



【0032】〔但し、Ar<sup>f</sup>は水素原子、又は置換もしくは非置換アリール基、YはC=O基が介在若しくは両端のいずれかに存在していてもよい低級アルキレン基、低級アルケニレン基若しくは低級アルキニレン基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。〕

化合物【1-a】～化合物【1-f】において、一般式中の各記号が意味するところの好ましい例は、上記化合物【1】の説明において既に示したとおりである。

【0033】化合物【1】には不斉炭素原子に基づく光学異性体が存在するが、本発明は、かかる異性体及びそれらの混合物のいずれをも含むものである。

【0034】本発明の有効成分である化合物【1】は、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤などと

して経口的に投与してもよいし、また坐剤、注射剤、外用剤、点滴剤などとして非経口的に投与してもよいが、経口剤として投与することが好ましい。投与量は、疾患の種類、症状の程度、患者の年齢、体重、性別などにより異なるが、例えば経口剤としてヒトに投与する場合は、0.001～20mg/kg、好ましくは0.01～15mg/kgであり、更に好ましくは0.1～10mg/kgを1日1回又は複数回に分けて投与することができる。

30

【0035】経口・非経口投与のための製剤は、通常の製薬的に許容できる担体を用い、常法により製造する。すなわち、経口用固形製剤を調製する場合は、主薬に賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤などとする。賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などを使用することができる。結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン等を使用することができる。滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等を使用することができる。着色剤としては、通常医薬品に添加することが許可され

40

50

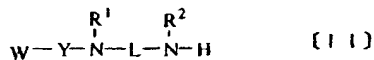
ているものであればいずれも使用することができる。矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香酸、ハッカ油、龍腦、桂皮末等を使用することができる。これらの錠剤、顆粒剤には、糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングを付することができる。また、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤等を添加することができる。

【0036】注射剤、点滴剤などを調製する場合は、有効成分に、必要により、pH調整剤、緩衝剤、安定化剤、可溶化剤などを添加し、必要ならば凍結乾燥などを行って、常法により皮下・筋肉・静脈内用注射剤、点滴注射剤とすることができる。

【0037】本発明によれば、化合物〔I〕又はその薬理的に許容し得る塩は、一般式〔I〕

【0038】

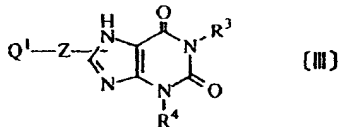
【化20】



【0039】〔但し、記号は前記と同一意味を有する。〕でしめされる化合物又はその塩と、一般式〔I〕

【0040】

【化21】



【0041】〔但し、Q<sup>1</sup>は反応性残基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。〕で示される化合物又はその塩とを反応させ、所望により、その薬理的に許容し得る塩とすることにより製造することができる。

【0042】また、化合物〔I〕又はその薬理的に許容し得る塩は、一般式〔IV〕

【0043】

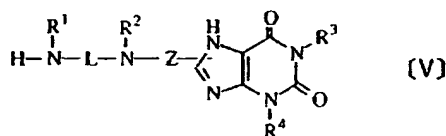
【化22】



【0044】〔但し、Q<sup>2</sup>は反応性残基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。〕でしめされる化合物又はその塩と、一般式〔V〕

【0045】

【化23】



【0046】〔但し、記号は、前記と同一意味を有する。〕で示される化合物又はその塩とを反応させ、所望により、その薬理的に許容し得る塩とすることにより製

造することができる。

【0047】化合物〔II〕又はその塩と化合物〔III〕又はその塩との反応は、適当な溶媒中、脱酸剤の存在下もしくは非存在下に、実施することができる。化合物〔III〕において、Q<sup>1</sup>としては、例えば、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子のごときハロゲン原子、メチルスルホニルオキシ基のごときアルキルスルホニルオキシ基、フェニルスルホニルオキシ基、トシルオキシ基のごとき置換又は非置換フェニルスルホニルオキシ基、アセチルオキシ基のごときアルカノイルオキシ基等通常の反応性残基をあげることができる。また、一般式〔III〕中のZが、式：-CO-Z<sup>1</sup>-（但し、Z<sup>1</sup>は前記と同一意味を有する。）で示される基である場合、Q<sup>1</sup>としては、水酸基、又は、メトキシ基、エトキシ基の如き低級アルコキシ基等を用いることができる。脱酸剤としては、例えば、水酸化アルカリ金属、炭酸アルカリ金属、トリアルキルアミンなど通常脱酸剤として使用し得るものをいずれも好適に使用することができる。また、化合物〔III〕を脱酸剤として使用することもできる。溶媒としては、例えば、ジメチルホルムアミド、シメチルスルホキシド、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、トルエン等の炭化水素類、アセトン等のケトン類、アセトニトリル等のニトリル類、酢酸エチル等のエステル類、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、エタノール等の低級アルコール類などを用いることができる。反応は、室温～加熱下、例えば10～140℃で好適に進行する。

【0048】化合物〔IV〕又はその塩と化合物〔V〕又はその塩との反応は、上述した化合物〔III〕又はその塩と化合物〔III〕又はその塩との反応と同様に、適当な溶媒中、脱酸剤の存在下又は非存在下に実施することができる。なお、この場合において、化合物〔IV〕中のQ<sup>2</sup>としては、Q<sup>1</sup>と同じものを同様にして使用することができる。したがって、一般式〔IV〕中のYが、式：-Y<sup>1</sup>-CO-（但し、Y<sup>1</sup>は前記と同一意味を有する。）で示される基である場合にも、Q<sup>2</sup>としては、水酸基、又は、メトキシ基、エトキシ基の如き低級アルコキシ基を用いることができる。

【0049】化合物〔II〕又は化合物〔V〕の塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、のごとき無機酸付加塩；シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フタル酸塩、メタンスルホン酸塩のごとき有機酸付加塩などをあげることができ、これら塩を用いても、反応は好適に進行する。また、化合物〔III〕又は化合物〔IV〕の塩としては、例えば、上記の無機酸付加塩及び有機酸付加塩をあげることができる。

【0050】かくして得られる化合物〔I〕は、必要に応じて、その薬理的に許容し得る塩とすることができ、例えば、酸で処理することにより容易に薬理的に許容し得



る酸付加塩とすることができる。このような酸付加塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、のごとき無機酸付加塩；シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フタル酸塩、メタンスルホン酸塩のごとき有機酸付加塩などをあげることができる。

【0051】上記本発明の反応は、ラセミ化を伴うことなく進行するため、出発物質として、光学活性の原料化合物を用いることにより、目的物も光学活性体として得ることができる。

【0052】本発明の原料化合物である化合物〔IV〕は、例えば、以下のようにして製造することができる。すなわち、化合物〔IV〕のうち、Wにおける複素環式基の結合手が該複素環を構成する窒素原子からでている化合物は、一般式〔V I〕

W-H〔V I〕

〔但し、記号は前記と同一意味を有する。〕で示される化合物と、一般式〔V I I〕

Q'-Y-Q'〔V I I〕

〔但し、Q'はハロゲン原子、アルキルスルホニルオキシ基又は置換若しくは非置換フェニルスルホニルオキシ基であってQ'より反応性の高いものを表し、他の記号は前記と同一意味を有する。〕で示される化合物とを、反応させることにより製造することができる。また、Yが単結合手である化合物〔IV〕は、化合物〔V I〕をハロゲン化剤（例えば、塩化スルフリル）などで処理して製造することができる。さらに、Wにおける複素環式基の結合手が該複素環を構成する炭素原子からでておりかつYが単結合手ではない化合物〔IV〕は、化合物〔V I〕を有機金属化合物（例えば、n-ブチルリチウム）で処理して得られるカルボアニオン化合物を、

（1）一般式〔V I I I〕

Q'-Y'-Q'〔V I I I〕

〔ただし、Q'はハロゲン原子、アルキルスルホニルオキシ基又は置換若しくは非置換フェニルスルホニルオキシ基、Q'は保護された水酸基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。〕で示される化合物と反応させ、Q'の水酸基の保護基を除去した後、得られる化合物をハロゲン化剤（例えば、塩化チオニル）、スルホニル化剤（例えば、塩化アルキルスルホニル、置換又は非置換塩化フェニルスルホニル）等で処理するか、（2）一般式〔IX〕

Q'-Y'-CH<sub>2</sub>-Q'〔IX〕

〔ただし、記号は前記と同一意味を有する。〕で示される化合物と反応させ、Q'の水酸基の保護基を除去した後、得られる化合物を酸化し、更にハロゲン化剤、縮合剤（例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド）等で処理するか、（3）一般式〔X〕

OHC-Y'-Q'〔X〕

〔ただし、記号は前記と同一意味を有する。〕で示され

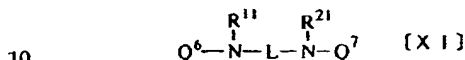
る化合物と反応させた後、得られる化合物を酸化し、次いで水酸基の保護基を除去し、更にハロゲン化剤、スルホニル化剤等で処理することにより製造することができる。

【0053】原料化合物〔I I〕は、化合物〔IV〕

と、一般式〔X I〕

【0054】

〔化24〕



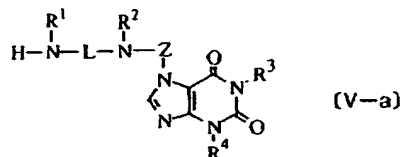
10

【0055】〔R<sup>11</sup>及びR<sup>21</sup>は同一又は異なって水素原子もしくは低級アルキル基を表すか、又は互いに末端で結合して低級アルキレン基を表し、Q<sup>6</sup>とQ<sup>7</sup>の一方は水素原子、又はアミノ基の保護基であることを表し、他方は水素原子を表す。〕で示される化合物とを反応させ、所望によりアミノ基の保護基を除去して製造することができる。また、化合物〔I I〕は、化合物〔X I〕と化合物〔V I I〕とを先に反応させた後、生成物を化合物〔V I〕と反応させ、所望によりアミノ基の保護基を除去して製造することもできる。

【0056】原料化合物〔V〕は、化合物〔I I I〕と化合物〔X I〕とを反応させた後、所望によりアミノ基の保護基を除去して製造することができる。また、一般式〔V-a〕

【0057】

〔化25〕



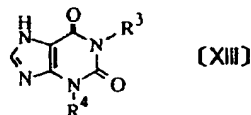
30

【0058】〔但し、記号は前記と同一意味を有する。〕で示される化合物は、化合物〔X I〕と一般式Q'-Z-Q'〔X I I〕

〔但し、Q'はハロゲン原子、アルキルスルホニルオキシ基又は置換若しくは非置換フェニルスルホニルオキシ基であってQ'より反応性の高いものを表し、他の記号は前記と同一意味を有する。〕で示される化合物とを反応させた後、得られる生成物と一般式〔X I I I〕

【0059】

〔化26〕

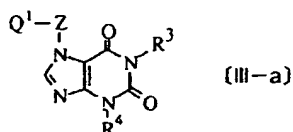


【0060】〔但し、記号は前記と同一意味を有する。〕で示される化合物とを反応させ、所望によりアミノ基の保護基を除去して製造することもできる。

【0061】化合物〔I I I〕のうち、一般式〔I I I〕

50

-a)  
【0062】  
【化27】



【0063】(但し、記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物は、化合物(X11)と化合物(X111)とを反応させて製造することができる。

【0064】なお、上記原料化合物の合成においては、特に示した以外にも、必要に応じ、常法により、各反応に付する化合物に保護基を導入し、またかかる保護基を適宜除去することができる。

【0065】本発明において、低級アルキル基とは、炭素数1~6のものを意味するものとし、好ましくは炭素数1~4のものを意味する。低級アルコキシ基とは、炭素数1~6のものを意味するものとし、好ましくは炭素数1~4のものを意味する。低級アルカノイル基とは、炭素数2~7のものを意味するものとし、好ましくは炭素数2~5のものを意味する。低級アルキレン基とは、炭素数1~6のものを意味するものとし、好ましくは炭素数1~4のものを意味する。低級アルケニレン基とは、炭素数2~6のものを意味し、好ましくは炭素数2~4のものを意味する。低級アルキニレン基とは、炭素数2~6のものを意味し、好ましくは炭素数2~4のものを意味する。アリール基としては、フェニル基、ナフチル基等があげられ、とりわけフェニル基が好ましい。アラルキル基としては、ベンジル基、フェネチル基等があげられる。芳香環としては、ベンゼン環、ナフタレン環等があげられ、とりわけ、ベンゼン環が好ましい。ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子があげられる。

#### 【0066】実施例1

##### トランスフェクション実験

NF-κB 結合配列 (GGGACTTCC) を4個連結したオリゴヌクレオチドを ホタルルシフェラーゼ遺伝子 (Luc) の上流に組み込んだプラスミド (p(kB)4-neo-Luc) を作製した。このプラスミドをリン酸カルシウム法を用いてヒト子宮けい癌由来細胞株 HeLa にトランスフェクトし、このプラスミドを安定発現する細胞株 HeLa-kB6 を得た。この細胞株を、被験化合物 (30 μM) の存在下又は非存在下に、TNF-α (10 ng/ml) で5時間刺激した。細胞内のルシフェラーゼ活性をルシフェラーゼアッセイキット、ピッカジーン (商標: 東洋インキ) 及び化学発光測定装置、ルーマット (MicroLumant LB96P, 商標: ベルトールドジャパン株式会社) を用いて測定した。被験化合物存在下におけるルシフェラーゼ活性の抑制率を表1に示した。

【0067】

【表1】

表1

被験化合物の 実施例No.	ルシフェラーゼ活性抑制率 (%)
5	100.0
9	80.9
10	34.1
11	29.8
13	100.0
15	100.0
16	50.1
18	55.0
20	34.3
21	75.7

#### 【0068】実験例2

ヒト T 細胞株 Jurkat におけるフィトヘマグルチニン (PHA) 刺激による インターロイキン2 (IL-2) 産生に対する作用

Jurkat 細胞を被験化合物 (10 μM) の存在下又は非存在下に、PHA (10 μg/ml) で24時間刺激した。得られた Jurkat 細胞の培養上清を、IL-2 依存的に増殖するマウス細胞障害性 T 細胞株 CTLL-2 に添加し、24時間後に [3H]-チミジン (18.5 kBq) を添加した。さらに24時間後に、CTLL-2 細胞内に取り込まれた放射能をマトリックス96ベータ線カウンタ (パッカード社製) にて測定した。被験化合物存在下におけるIL-2産生抑制率を表2に示した。

【0069】

【表2】

表2

被験化合物の 実施例No.	IL-2 産生抑制率 (%)
5	91.2
14	72.4

【0070】

【実施例】以下に、本発明の具体的な代表的実施例を挙げるが、本発明はこれらにのみ限定されるものではない。

#### 【0071】実施例1

2-(4-クロロフェニル)-4-(3-ヒペラジノプロピル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾチアジン-3-オン 4.00gと1,3-ジメチル-8-(3-プロモプロピル)キサンチン 1.10gのアセトン 60ml懸濁液を17.5時間加熱攪拌する。不溶物をろ去し、ろ液の溶媒を留去後、得られる残さを酢酸エチルに溶解し、水、飽和食塩水にて洗浄後乾燥する。溶媒を留去後、得られる残さをシリカゲルカラムクロマト

グラフィー〔クロロホルム-メタノール(20:1)〕にて精製すると無色結晶性固体として、1,3-ジメチル-8-{3-[4-(3-(2-(4-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロ-3-オキソ-1,4-ベンゾチアジン-4-イル)プロピル)ピペラジノ]プロピル}キサンチン 1.66g(73%)が得られる。これをエタノールに溶解し、塩酸-エタノール液にて処理後、溶媒を留去する。残さをメタノール-エーテルから\*

\*再結晶して対応する2塩酸塩・2水和物を得る。mp: ~220℃(分解)、Mass(m/z): 621(M+)。

【0072】実施例2-20

実施例1と同様にして、対応する原料化合物から下記第3表の化合物を得る。

【0073】

【表3】

表3 (その1)

実施例 No.	$W-Y-N \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\   \quad   \end{array} N-(CH_2)_n-N \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\   \quad   \end{array} \begin{array}{c} H \\ N \\ R^4 \end{array} \begin{array}{c} O \\ C \\ N-CH_3 \end{array}$					物性値
	W	Y	n	R <sup>4</sup>	塩 水和物	
2		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	2	Me-	2HCl H <sub>2</sub> O	m.p. 196-198 °C
3	同上	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	3	Me-	3HCl 2H <sub>2</sub> O	m.p. ~235 °C (Decomposed)
4	同上	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	3	i-Bu-	2HCl 2H <sub>2</sub> O	m.p. ~205 °C (Decomposed)
5	同上	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	2	i-Bu-	2HCl 2H <sub>2</sub> O	m.p. 196-197 °C (Decomposed)
6	同上	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	3	i-Bu-	3HCl 2H <sub>2</sub> O	m.p. ~220 °C (Decomposed)
7	同上	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	2	i-Bu-	2HCl 2H <sub>2</sub> O	m.p. 194-196 °C (Decomposed)
8	同上	-CH <sub>2</sub> CO-	3	Me-	2HCl H <sub>2</sub> O	m.p. 161-161.5 °C

Me:メチル基, i-Bu:イソブチル基

【0074】

【表4】

表3 (その2)

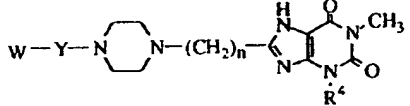
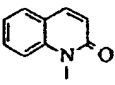
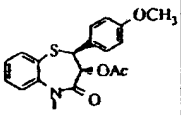
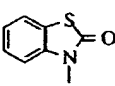
実施例 No.	$W-Y-N\begin{array}{c} \diagup \diagdown \\   \quad   \end{array}N-(CH_2)_n-\begin{array}{c} H \\   \\ N \\   \\ N \\   \\ R^4 \end{array}-\begin{array}{c} O \\    \\ N-CH_3 \\   \\ O \end{array}$					物性値
	W	Y	n	R <sup>4</sup>	塩 水和物	
9		-CH <sub>2</sub> CO-	3	i-Bu-	77%酸塩 1/2H <sub>2</sub> O	m.p. 163-167 °C (Decomposed)
10		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	3	i-Bu-	77%酸塩 1/2C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O H	m.p. 174-179 °C (Decomposed)
11		単結合手	3	i-Bu-	7%体	m.p. 191-193 °C (Decomposed)
12		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	3	Me-	77%酸塩 H <sub>2</sub> O	m.p. ~214 °C (Decomposed)
13	同上	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	3	i-Bu-	277%酸塩	m.p. 173-181 °C (Decomposed)
14		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	3	Me-	277%酸塩 1/2H <sub>2</sub> O	m.p. 229-231.5 °C (Decomposed)
15	同上	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	3	i-Bu-	277%酸塩 H <sub>2</sub> O	m.p. 166-172 °C

Me:メチル基, i-Bu:イソブチル基

【0075】

【表5】

表3 (その3)

実施例 No.						物性値
	W	Y	n	R <sup>4</sup>	塩 水和物	
16		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	3	i-Bu-	77% 体 1/2H <sub>2</sub> O	m.p. 59-67 °C
17		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	3	Me-	277% 酸 1/2H <sub>2</sub> O	m.p. 215-216.5 °C (Decomposed)
18	同上	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	3	i-Bu-	277% 酸 1/2H <sub>2</sub> O	m.p. ~187 °C (Decomposed)
19		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	3	Me-	277% 酸 1/2H <sub>2</sub> O	m.p. 240-243 °C (Decomposed)
20	同上	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	3	i-Bu-	277% 酸 1/2H <sub>2</sub> O	m.p. 208-210 °C (Decomposed)

Me: メチル基, i-Bu: イソブチル基

## 【0076】実施例21

2-(4-クロロフェニル)-4-(3-クロロプロピル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾチアジン-3-オンと1,3-ジメチル-8-(3-ビペラジノプロピル)キサンチンを、実施例1に記載の方法と同様に処理して、1,3-ジメチル-8-{3-[4-(3-(2-(4-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロ-3-オキソ-1,4-ベンゾチアジン-4-イル)プロピル)ビペラジノ]プロピル}キサンチンを得る。本品の物理化学的性質は、実施例1の目的物のものと一致した。

## 【0077】実施例22

2-(4-クロロフェニル)-4-(3-ビペラジノプロピル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾチアジン-3-オン 2.60gと1,3-ジメチル-7-(3-クロロプロピル)キサンチン 1.60gを、アセトン 30mlに溶解し、炭酸カリウム 1.70gとヨウ化ナトリウム 1.80gを加え、24時間加熱還流する。不溶物を濾去し、溶媒を留去する。残さに酢酸エチルと水を加え、酢酸エチル層を分取する。酢酸エチル層をさらに水、飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、得られる残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィ

ー[クロロホルム-メタノール(20:1)]にて精製すると無色結晶性固体として1,3-ジメチル-7-{3-[4-(3-(2-(4-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロ-3-オキソ-1,4-ベンゾチアジン-4-イル)プロピル)ビペラジノ]プロピル}キサンチン 3.24g(84%)が得られる。これをエタノールに溶解し、等モル量のフマル酸を加え、エタノールから再結晶して対応するフマル酸塩・1水和物を得る。mp: 182-189 °C(分解)、Mass(m/z): 621 (M<sup>+</sup>)。

## 【0078】実施例23

2-(4-クロロフェニル)-4-(2-ビペラジノエチル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾチアジン-3-オン 2.40gと1,3-ジメチル-7-(3-クロロプロピル)キサンチン 1.58gを、実施例22に記載の方法と同様に処理して、無色結晶性固体として1,3-ジメチル-7-{3-[4-(2-(2-(4-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロ-3-オキソ-1,4-ベンゾチアジン-4-イル)エチル)ビペラジノ]プロピル}キサンチン 3.44g(92%)が得られる。さらに、実施例22に記載の方法と同様に処理して、対応するフマル酸塩・1/2水和物を得る。

m.p.: 172-175°C (分解)、Mass(m/z): 607 (M<sup>+</sup>)。

【0079】参考例1

2-(4-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾチアジン-3(4H)-オン 20.00g のジメチルスルホキシド 290ml 溶液に、96%水酸化カリウム 4.66g を加え、室温下、30分撹拌する。次いで1-ブロモ-3-クロロプロパン 14.85g を加え、室温下5時間撹拌する。反応液を水 800ml 中にあけ、酢酸エチルにて抽出する。酢酸エチル層を水、飽和食塩水にて洗浄、乾燥の後、溶媒を留去する。得られる残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔酢酸エチル-ヘキサン(1:5)〕にて精製すると無色結晶として2-(4-クロロフェニル)-4-(3-クロロプロピル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾチアジン-3-オン 20.62g が得られる (m.p.: 82.5-85°C)。この油状物にジメチルス\*

表4

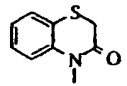
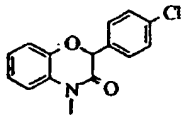
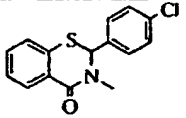
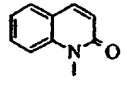
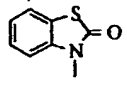
\*ルホキシド 275ml を加えて溶解し、さらにピペラジン 25.21g とヨウ化ナトリウム 17.55g を加え、室温下19時間撹拌する。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液200ml を加え、酢酸エチルにて抽出する。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄、乾燥の後、溶媒を留去する。得られる残さをアルミナカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム-メタノール(10:1)〕にて精製すると淡黄色油状物として2-(4-クロロフェニル)-4-(3-ピペラジノプロピル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾチアジン-3-オン 22.52g (通算77%) が得られる。Mass(m/z): 401 (M<sup>+</sup>)。

【0080】参考例2-7

参考例1と同様にして、対応する原料化合物から下記第4表の化合物を得る。

【0081】

【表6】

参考例 No.	W-Y-N <sub>1</sub> H <sub>1</sub>		物性値
	W	Y	
2		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	m.p. 77-78 °C
3		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	m.p. 104-107 °C
4		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	油状物 Mass(m/z): 401 (M <sup>+</sup> )
5		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	油状物 Mass(m/z): 271 (M <sup>+</sup> )
6		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	油状物 Mass(m/z): 277 (M <sup>+</sup> )

【0082】参考例7

2-(4-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾチアジン-3(4H)-オン 15.20g のジメチルスルホキシド 274ml 溶液に、96%水酸化カリウム 21.36g を加え、室温下、30分撹拌する。次いで1-ブロモ-2-クロロエタン 35.

33g を加え、室温下、5時間撹拌する。反応液を水 800ml 中にあけ、酢酸エチルにて抽出する。酢酸エチル層を水、飽和食塩水にて洗浄、乾燥の後、溶媒を留去すると、黄色の結晶残さ13.00g が得られる (m.p.: 155-158°C)。次いで、この残さにピペラジン 55.66g とp-トルエンスルホン酸1水和物

0.41gを加えて、160℃で4時間加熱する。室温に冷却後、反応液に水と酢酸エチルとを加え、酢酸エチル層を分取する。酢酸エチル層をさらに水(3回)と飽和食塩水とで洗浄後、乾燥する。溶媒を留去して、得られる残さをアルミナカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム-メタノール(10:1)〕にて精製すると褐色油状物として2-(4-クロロフェニル)-4-(2-ビペラジノエチル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾチアジン-3-オン 15.80g(74%)が得られる。Mass(m/z): 387(M<sup>+</sup>)。

【0083】参考例8

2-(4-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾチアジン-3(4H)-オン 7.04g, ブロモ酢酸エチル 5.12g, 炭酸カリウム8.82g及びアセトン 70mlの混合物を3時間加熱還流する。不溶物を濾去し、溶媒を留去する。得られる残さをエタノール 40mlに溶解し、氷冷する。この中に10%水酸化ナトリウム水溶液 20mlを滴下し、滴下終了後、室温にて1時間攪拌する。反応液を減圧濃縮後、クロロホルムと水を加え、氷冷下、濃塩酸にてpH 2-3とし、クロロホルム層を分取する。クロロホルム層を水、飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、得られる残さをイソプロピルエーテルで処理し、淡黄色結晶を得る。次いで、この結晶をテトラヒドロフラン50mlに溶解し、室温下、カルボニルジイミダゾール

4.10gを少しずつ加え、添加後、同温度で1.5時間攪拌する。この溶液をビペラジン 9.90gのテトラヒドロフラン 100ml溶液中に、室温下、30分かけて滴下し、滴下終了後、同温度でさらに45分攪拌する。溶媒を留去し、残さに酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム-メタノール(20:1)〕にて精製し、酢酸エチルで結晶化させると、無色結晶として2-(4-クロロフェニル)-4-(ビペラジノカルボニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾチアジン-3-オン 7.99g(78%)が得られる。mp: 187.5-188.5℃。

【0084】参考例9

2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾチアジン-3(4H)-オン 8.00gの塩化メチレン 80ml懸濁液を氷水にて冷却する。この中に塩化スルフルル6.54gを25分かけて滴下する。滴下終了後、同温度で2時間攪拌後、析出物を濾取し、少量の塩化メチレンにて洗浄すると無色結晶として相当する2-クロロ体が8.19g(85%)得られる(mp: ~199℃(分解))。次いで、この2-クロロ体 7.75gをビペラジン 16.70gのジメチルスルホキシド 200ml溶液中に、5分かけて加えた後、混合物を室温下にてさらに18時間攪拌する。揮発性成分を減圧留去し、得られる残さをクロロホルムにて処理し、不溶物を濾去

する。濾液の溶媒を留去後、得られる残さに水と酢酸エチルを加え、水層を分取する。水層の水を留去し、得られる残さをアルミナカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム-メタノール(10:1)〕にて精製すると淡黄色結晶性固体として2-ビペラジン-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾチアジン-3(4H)-オン 4.62g(48%)が得られる。Mass(m/z): 249(M<sup>+</sup>)。

【0085】参考例10

10 (1) 2,2'-ジチオサリチル酸 50.00gと塩化チオニル 270mlの混合物を4時間加熱還流する。過剰の塩化チオニルを留去後、得られる結晶残さをヘキサンにて処理、洗浄し、淡褐色結晶として2,2'-塩化ジチオサリチル 52.30g(93%)を得る。mp: 140-150℃。

【0086】(2) 2,2'-塩化ジチオサリチル 52.30gをジオキサン 330mlに懸濁し、氷水にて冷却する。この中に濃アンモニア水 50mlを滴下する。滴下終了後、反応液を室温にて2時間放置後、ジオキサン 100mlと水900mlとで稀釈し、室温にて一晩攪拌する。析出物を濾過し、水で洗浄後、送風乾燥し、無色結晶として2,2'-ジチオサリチル酸アミドを定量的に得る(mp: ~244℃)。次いで、この2,2'-ジチオサリチル酸アミドを水 700mlに懸濁し、ヒドロ亜硫酸ナトリウム 37.14gと炭酸ナトリウム 57.50gを加え、1時間加熱還流する。反応液を氷冷し、濃塩酸にてpH 1-2に調整する。析出物をろ取し、水で洗浄後、送風乾燥すると、淡黄色結晶としてチオサリチル酸アミド 28.40g(61%)が得られる。mp: 138-140℃。

【0087】(3) チオサリチル酸アミド 15.00gとp-クロロベンズアルデヒド 13.76gをエタノール 250mlに懸濁し、20%塩酸-エタノール 40mlを加え、60℃に2時間加熱する。反応液を氷冷し、析出物を濾取、エタノール洗浄する。この結晶をジメチルホルムアミド 75mlに懸濁し、120℃で15分加熱攪拌し、結晶を溶解する。この溶液を室温にて一晩放置後、析出物を濾取し、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、エーテルの順で洗浄すると無色結晶として2-(4-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアジン-4-オン 15.13g(56%)が得られる。mp: 230-231℃。

【0088】参考例11

(±)-cis-2-(4-メトキシフェニル)-3-アセトキシ-5-(2-(4-(ベンジルオキシカルボニル)ビペラジノ)エチル)-2,3-ジヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-4(5H)-オン 17.07gを酢酸 29mlに溶解し、氷冷する。この中に、30%臭化水素-酢酸溶液 58mlを加え、室温にて70分攪拌する。反応液にエーテル 800mlを加え、

1時間攪拌する。析出物を濾取し、エーテルで数回洗浄する。得られる結晶を水 50 ml に溶解し、濃アンモニア水にてアルカリ性にする。これを酢酸エチルにて抽出し、酢酸エチル層を水と飽和食塩水とで洗浄後、乾燥する。溶媒を留去して得られる残さをエタノールに溶解し、シュウ酸 2.73 g を加え、エタノールから再結晶すると (±)-cis-2-(4-メトキシフェニル)-3-アセトキシ-5-(2-(ピペラジノ)エチル)-2,3-ジヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-4(5H)-オンのシュウ酸塩 13.22 g (82%) が得られる (mp: 200-204°C (分解))。対応するフリー体は、上記シュウ酸塩を酢酸エチルと炭酸水素ナトリウム水溶液で処理した後、かかる混合液を、通常の抽出洗浄法に従って処理することにより得ることができる。

#### 【0089】参考例12

1,3-ジメチル-8-(3-ブロモプロピル)キサンチン 1.17 g, N-ベンジルピペラジン 1.60 g, ヨウ化ナトリウム 1.17 g のアセトン 20 ml 混合物を 17 時間加熱環流する。不溶物を濾去し、溶媒を留去する。残さに酢酸エチルと炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチル層を分取する。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄、乾燥し、溶媒を留去する。得られる残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム-メタノール (20:1)] にて精製すると淡黄色結晶 (mp: 152-154°C) が得られる。次いでこの結晶をメタノール 20 ml に溶解し、10% Pd-C 100 mg を加えて、5 気圧下で接触還元を 13.5 時間行う。反応終了後、触媒を濾去し、溶媒を留去すると無色結晶性固体が得られる。これをシリカゲル-ブレバラティブ TLC [クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 (100:10:1)] にて精製し、無色結晶性固体として 1,3-ジメチル-8-(3-ピペラジノプロピル)キサンチン 73 mg (6%) が得られる。Mass(m/z): 306 (M+)。

#### 【0090】参考例13

テオフィリン 15.00 g, 1-ブロモ-3-クロロプロパン 15.73 g, 炭酸カリウム 13.90 g のジメチルホルムアミド 100 ml 混合物を室温にて 3 日間攪拌する。反応液をクロロホルム 300 ml で稀釈し、不溶物を濾去する。溶媒を留去し、残さにクロロホルムと水を加え、クロロホルム層を分取する。さらに水、飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。得られる結晶残さをエーテルで洗浄すると無色結晶として

1,3-ジメチル-7-(3-クロロプロピル)キサンチン 20.35 g (95%) が得られる。mp: 115-120°C。

#### 【0091】

【発明の効果】一般式〔1〕で示される本発明のキサンチン誘導体は、転写因子 NF- $\kappa$ B の活性化を阻害することにより、NF- $\kappa$ B 認識配列を有する DNA の転写を阻害する。従って、NF- $\kappa$ B 認識配列を有する遺伝子であれば、その遺伝子に対応するタンパク質の発現を有効に阻害することが可能である。すなわち、キサンチン誘導体〔1〕は、TNF、インターロイキン-1 (IL-1)、インターロイキン-2 (IL-2)、インターロイキン-6 (IL-6)、インターロイキン-8 (IL-8)、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF)、インターフェロン  $\beta$  (INF- $\beta$ ) 等のサイトカインを始め、細胞接着因子である ICAM-1 や VCAM-1 および ELAM-1、あるいは、ニトリックオキシド合成酵素、主要組織適合抗原系 (MHC) クラス I、MHC クラス II、 $\beta$ 2 マイクログロブリン、免疫グロブリン軽鎖、血清アミロイド A、アンジオテンシノーゲン、補体 B、補体 C4 タンパクの遺伝子や、オンコジーンの一つである c-myc 遺伝子、ヒューマン免疫odeficiency ウイルス (HIV)、シミアンウイルス 40 (SV40)、サイトメガロウイルス (CMV)、アデノウイルス等ウイルスの遺伝子等の発現を抑制することにより、これら遺伝子に対応するタンパク質の生合成を抑制し、関連する疾患を予防・治療することができる。

【0092】したがって、化合物〔1〕は、慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、全身性強皮症、ベーチェット病、結節性動脈周囲炎、潰瘍性大腸炎、活動性慢性肝炎、糸球体腎炎などを初めとする各種自己免疫疾患；変形性関節症、痛風、アテローム硬化症、乾癬、アトピー性皮膚炎、肉芽腫を伴う肺疾患、各種脳炎など炎症症状が病態の基本になっている難治性各種疾患、エンドトキシンショック、敗血症、炎症性大腸炎、糖尿病、急性骨髄芽球性白血病、肺炎、心臓移植、脳脊髄炎、食欲不振、急性肝炎、慢性肝炎、薬物中毒性肝障害、アルコール性肝炎、ウイルス肝炎、黄疸、肝硬変、肝不全、心房粘液腫、キャスルマン症候群、多発性骨髄腫、レンネルトリンバ腫、メサンギウム増殖性腎炎、腎細胞癌、サイトメガロウイルス性肺炎、サイトメガロウイルス性網膜症、アデノウイルス性感冒、アデノウイルス性ブル熱、アデノウイルス性眼炎、エイズなどの疾患の治療及び予防に効果を示す。



(17)

特開平9-227561

フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/55	A B E		A 6 1 K 31/55	A B E
C 0 7 D 473/04			C 0 7 D 473/04	

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**